

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-151380

(43) 公開日 平成8年(1996)6月11日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 3 7	9271-4C		
// A 6 1 K 31/40	A D U			
	A D Z			

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平6-295276

(22) 出願日 平成6年(1994)11月29日

(71) 出願人 000001395

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(71) 出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

神奈川県相模原市西大沼4丁目4番1号

(72) 発明者 福田 保路

栃木県小山市乙女3-21-13-202

(72) 発明者 古田 浩祐

栃木県下都賀郡野木町丸林230-5

(72) 発明者 大森 康男

栃木県下都賀郡野木町友沼5905-280

(74) 代理人 弁理士 本多 小平 (外3名)

最終頁に続く

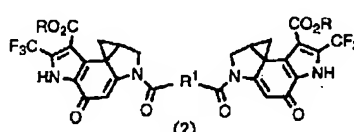
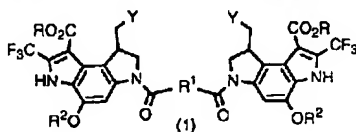
(54) 【発明の名称】 ビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式(1)又は(2)で表されるビス
(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エス*

*テル)誘導体。

【化1】



一般式(1)の具体例として、(S, S)-[3, 3'-カルボニルビス(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシー-7-トリフルオロメチル-1,

2, 3, 6-テトラヒドロピロロ[3, 2-e]インドール-8-カルボン酸メチル]がある。

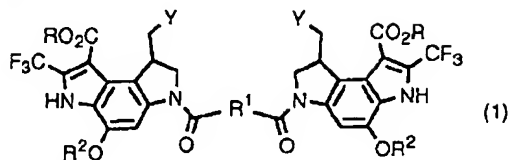
【効果】 癌細胞に対する選択性が高く、低毒性で、固形腫瘍に対しても強い活性を有する。

1

【特許請求の範囲】

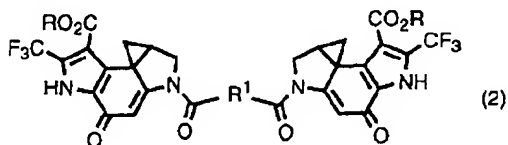
【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



又は下記一般式(2)

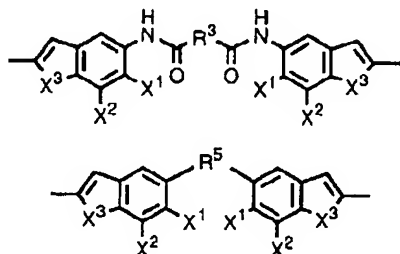
【化2】



(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、R¹は

a.

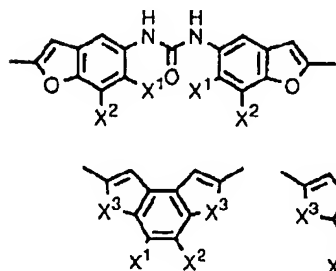
【化3】



(X¹、X²及びX³は前記と同じ、R⁵はX³(X³は前記と同じ)、
 - (CH₂)_n- (nは0～4の整数)、- (CH=CH)_m- (mは1又は2)、
 - (C≡C)_m- (mは前記と同じ)、- X³ - (CH₂)_n - X³ - (X³及びn
 は前記と同じ)を示す。)、

c.

【化6】

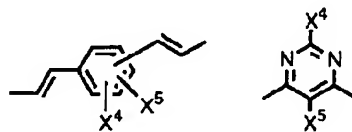


(X¹、X²及びX³は前記と同じ)、R²は水素原子、水酸基の保護基又は生体内で分解可能な置換基、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオ

2

* (X¹、X²は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、O又はS、R³は

【化4】



(X⁴及びX⁵は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

b.

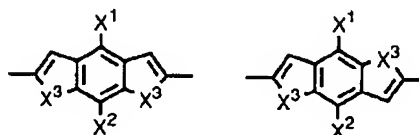
【化5】

20

※ (X¹及びX²は前記と同じ)又は

d.

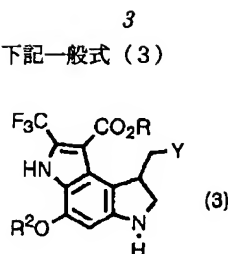
【化7】

40
※

キシ基、又はアジド基を示す。)で表されるビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩。

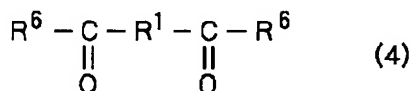
【請求項2】 下記一般式(3)

【化8】



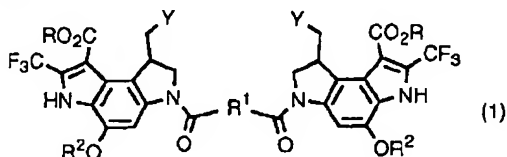
(式中 Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、R²は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。)で表される化合物、又はその塩を一般式(4)

【化9】



(R⁶はOH、又は反応性残基を示す。)で表される化合物でアシル化することを特徴とする下記一般式(1)

【化10】

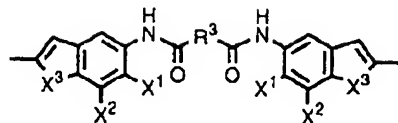


(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、O又はS、R³は

*ルキル基、R¹は

a.

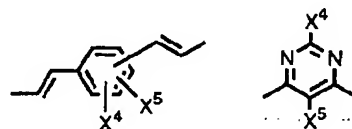
【化11】



(X¹、X²は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴

(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、O又はS、R³は

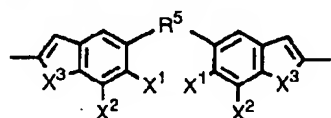
【化12】



20 (X⁴及びX⁵は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

b.

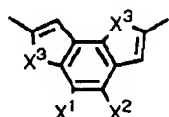
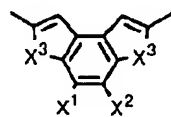
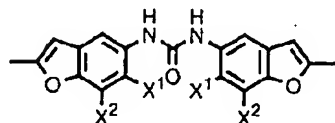
【化13】



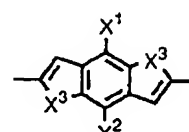
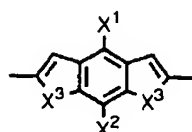
(X¹、X²及びX³は前記と同じ、R⁵はX³(X³は前記と同じ)、
- (CH₂)_n- (nは0～4の整数)、- (CH=CH)_m- (mは1又は2)、
- (C≡C)_m- (mは前記と同じ)、- X³- (CH₂)_n- X³- (X³及びnは前記と同じ)を示す。)、

c.

【化14】



※



(X¹、X²及びX³は前記と同じ)、R²は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、

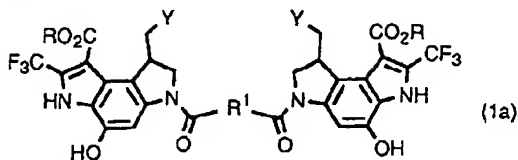
Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニル

5

オキシ基、又はアジド基を示す。) で表される化合物の製造方法。

【請求項3】 下記一般式(1a)

【化16】

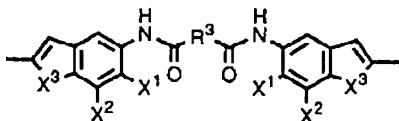


(1a)

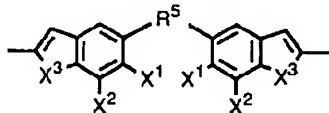
(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、R¹は

a.

【化17】



(X¹、X²は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴＊



(X¹、X²及びX³は前記と同じ、R⁵はX³(X³は前記と同じ)、

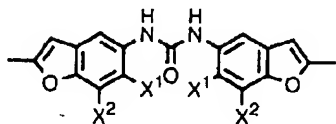
—(CH₂)_n—(nは0～4の整数)、—(CH=CH)_m—(mは1又は2)、

—(C≡C)_m—(mは前記と同じ)、—X³—(CH₂)_n—X³—(X³及びn

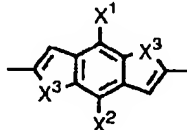
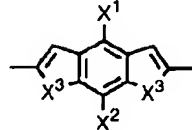
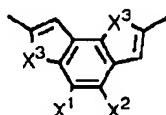
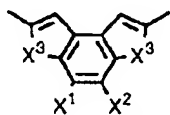
は前記と同じ)を示す。)、

c.

【化20】



※



(X¹、X²及びX³は前記と同じ)、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。) で表される化合物と一般式(5)

R⁶—Z (5)

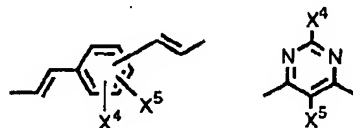
(式中、R⁶は生体内で分解可能な置換基、Zは反応性残基を示す。) で表される化合物と反応させることを特徴とする下記一般式(1b)

【化22】

6

＊(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、O又はS、R³は

【化18】



10

(X⁴及びX⁵は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

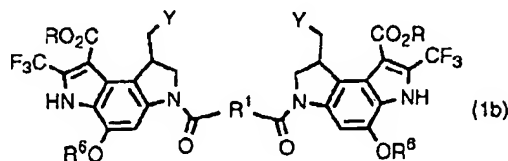
b.

【化19】

30※(X¹及びX²は前記と同じ)又は

d.

【化21】



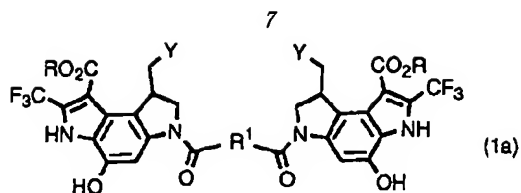
(1b)

(式中、R、R¹、R⁶及びYは前記と同じ。) で表される化合物の製造方法。

【請求項4】 下記一般式(1a)

【化23】

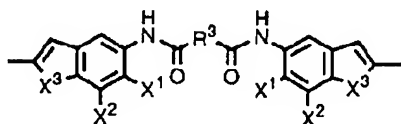
50



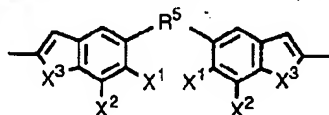
(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、R¹は

a.

【化24】



(X¹、X²は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO*



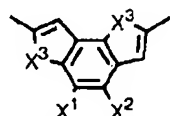
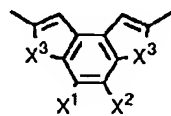
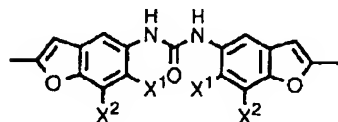
(X¹、X²及びX³は前記と同じ、R⁵はX³(X³は前記と同じ)、

—(CH₂)_n—(nは0～4の整数)、—(CH=CH)_m—(mは1又は2)、

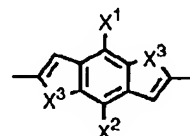
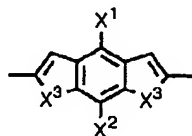
—(C≡C)_m—(mは前記と同じ)、—X³—(CH₂)_n—X³—(X³及びnは前記と同じ)を示す。)、

c.

【化27】

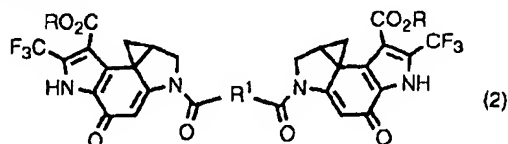


※



(X¹、X²及びX³は前記と同じ)、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。)で表される化合物を塩基触媒存在下で閉環することを特徴とする下記一般式(2)

【化29】

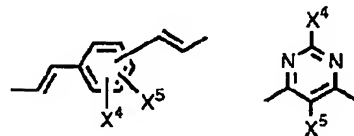


(式中、R及びR¹は前記と同じ。)で表される化合物

50 【化31】

8

*R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、O又はS、R³は【化25】



10 (X⁴及びX⁵は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

b.

【化26】

※(X¹及びX²は前記と同じ)又は

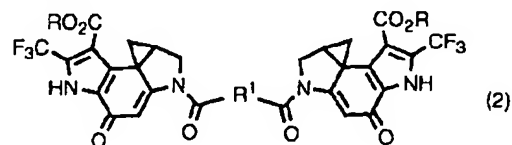
d.

30 【化28】

の製造方法。

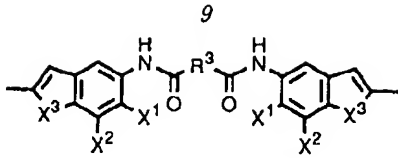
40 【請求項5】 下記一般式(2)

【化30】



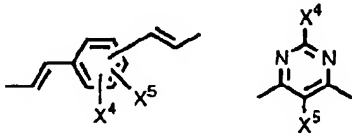
(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、R¹は

a.



(X^1 、 X^2 は互いに独立して水素原子、OH、 OR^4 (R^4 は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R^4 (R^4 は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、 X^3 はNH、O又はS、 R^3 は

【化32】



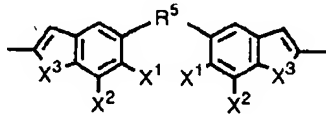
10

10

* (X^4 及び X^5 は互いに独立して水素原子、OH、 OR^4 (R^4 は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCO R^4 (R^4 は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

b.

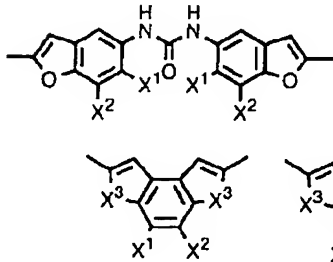
【化33】



(X^1 、 X^2 及び X^3 は前記と同じ、 R^5 は X^3 (X^3 は前記と同じ)、
 - (CH_2)_n- (n は0～4の整数)、- ($CH=CH$)_m- (m は1又は2)、
 - ($C\equiv C$)_m- (m は前記と同じ)、- X^3 - (CH_2)_n - X^3 - (X^3 及び n は前記と同じ)を示す。)

c.

【化34】



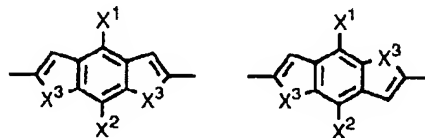
※ (X^1 及び X^2 は前記と同じ) 又は

d.

【化35】

30

※

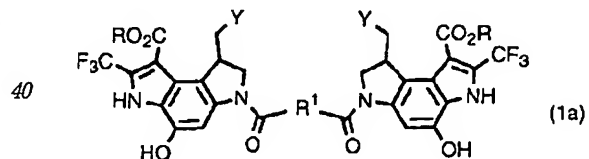


(X^1 、 X^2 及び X^3 は前記と同じ) で表される化合物に下記一般式 (6)

H-Y (6)

(式中、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。) で表される酸を付加させることを特徴とする下記一般式 (1a)

【化36】



(式中、R、 R^1 及び Y は前記と同じ。) で表される化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗菌、抗腫瘍活性を有する新規ビス (7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-

カルボン酸エステル)誘導体及びビス(6-トリフルオロメチル-1, 2, 8, 8a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ピロロ[3, 2-e]インドール-4(5H)-オン-7-カルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学的許容される塩に関する。

【0002】

【従来技術】抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質としてCC-1065が「ジャーナルオブ アンチバイオティックス(J. Antibiotics)」31巻、1211頁(1978年)、同34巻、1119頁(1981年)、USP4169888号に、また類似の構造を有するデュオカルマイシンA及びその類縁体がWO87/06265号、EP0318056号、「ジャーナルオブ アンチバイオティックス(J. Antibiotics)」42巻、1229頁(1989年)、特開平4-99774号に開示されている。

【0003】さらにCC-1065の誘導体がEP0359454号、特開昭60-193989号、特表平2-502005号に、またデュオカルマイシン類の誘導体が特開平3-7287号、特開平3-128379号、EP0354583号、EP0406749号に開示されている。これらはいずれも天然物の基本骨格をそのまま利用しているか、天然物の化学修飾から誘導されたものである。

【0004】一つの化合物内に2つのテトラヒドロピロロインドール骨格を有する化合物は、特開昭60-193989号(EP0154445号)及び特表平2-502005号(WO8804659号)の特許請求の範囲に含まれるが、具体的な記載はなく該当する実施例の開示はない。また、架橋部分が $-R_5-T-R'_5-$ (R_5 、 R'_5 はカルボニル基で置換されたフェニル基、複素環基、ベンゼン縮合複素環基等、Tはアミノカルボニル、カルボニルアミノ、カルボニルオキシ、オキシカルボニル等)で表される化合物が特表平4-500664号(WO9002746号)に記載され、架橋部分がカルボニルビス(イミノ-1H-インドール-2-カルボニル)基、5, 5'-[(1, 2-ジオキソ-1, 2-エタンジイル)ジアミノ]ビス-1H-インドール-2-カルボニル基の化合物等が実施例として開示されている。

【0005】2つの7-トリフルオロメチル-8-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ[3, 2-e]インドール環を有し、架橋部分がカルボニルビス(イミノ-1H-インドール-2-カルボニル)基である化合物は本出願人らによって既に開示されている(特開平6-116269号)。

【0006】しかし、本発明化合物のようなビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体は従来知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】癌の治療法として外科的切除法、X線などによる放射線療法、及び化学療法剤による薬物療法などが臨床で用いられている。これらのうちで化学療法剤による薬物療法は、体の各部位に広がった癌や末期癌に対して唯一の治療法である。本来、患者の負担がもっとも少ないと思われるこの薬物療法が実際は強い副作用のため、患者に対してひどい苦痛を与えている。また、現在の化学療法剤は細胞増殖の速い白血病に対しては有効性を示すものの増殖の遅い固形腫瘍に対して有効性が低いものが多い。このような理由で化学療法剤による癌治療は必ずしも第一選択的に行われてはいない。

【0008】本発明は、このような化学療法の現状を踏まえ、癌細胞に対して選択性が高く固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な化合物を提供することを目的とする。

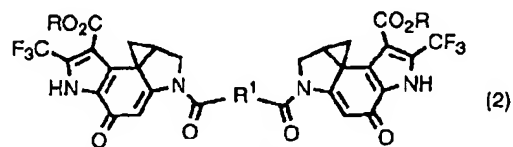
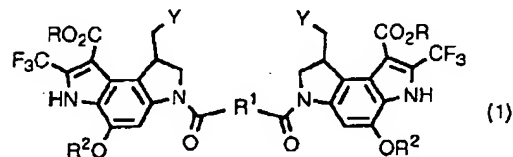
【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、新規な本発明化合物が、癌細胞に対する選択性が高く、低毒性で、固形腫瘍に対しても強い活性を有することを見出し、発明を完成した。

【0010】すなわち本発明は、下記一般式(1)又は(2)

【0011】

【化37】

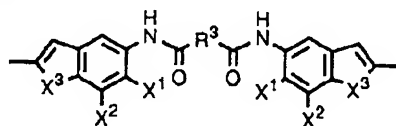


【0012】(式中、Rは直鎖もしくは分枝状のC1~C6の低級アルキル基、 R^1 は

a.

【0013】

【化38】



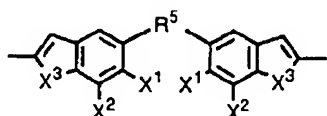
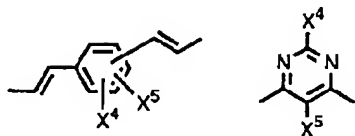
【0014】(X^1 、 X^2 は互いに独立して水素原子、OH、 OR^4 (R^4 は直鎖もしくは分枝状のC1~C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、 $OCOR^4$ (R^4 は前記と同じ)、又は直鎖もしくは

13

は分枝状のC1～C6の低級アルキル基、X³はNH、
O又はS、R³は

【0015】

【化39】

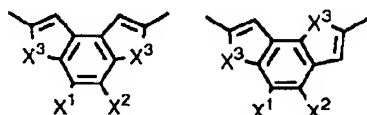
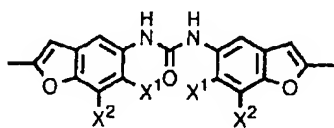


(X¹、X²及びX³は前記と同じ、R⁵はX³(X³は前記と同じ)、
- (CH₂)_n- (nは0～4の整数)、- (CH=CH)_m- (mは1又は2)、
- (C≡C)_m- (mは前記と同じ)、- X³ - (CH₂)_n - X³ - (X³及びn
は前記と同じ)を示す。)、

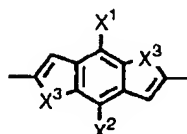
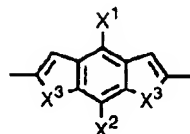
【0018】c.

【0019】

【化41】



※



【0022】(X¹、X²及びX³は前記と同じ)、R²は水素原子、水酸基の保護基、又は生体内で分解可能な置換基、Yはハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、又はアジド基を示す。)で表されるビス(トリフルオロメチルピロロインドールカルボン酸エステル)誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩及びその製造方法を提供することにある。

【0023】ここで定義された置換基のうち、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、置換されていてもよいアリール基とはハロゲン原子、アルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、水酸基等で置換されていてもよいアリール基を意味し、例えばクロロフェニル基、メチルフェニル基、アミノフェニル基、メチルアミノフェニル基、アミノメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基等が挙げられる。

【0024】また、ここで生体内で分解可能な置換基と

14

*【0016】(X⁴及びX⁵は互いに独立して水素原子、OH、OR⁴(R⁴は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基、又は置換されていてもよいアリール基)、OCOR⁴(R⁴は前記と同じ)、又は直鎖もしくは分枝状のC1～C6の低級アルキル基)を示す。)

b.

【0017】

【化40】

*

※【0020】(X¹及びX²は前記と同じ)又は

d.

【0021】

【化42】

は生体内で分解して水酸基を与える置換基を意味し、例えば低級アルカノイル基、アリロイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、α-アミノ酸アシル残基等を挙げることができる。

【0025】低級アルカノイル基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、カプロイル基等が挙げられ、アリロイル基の具体例としては、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、ナフチル基等が挙げることができる。低級アルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基とは、フェノキシカルボニル基、p-クロロフェノキシカルボニル基、p-メトキシフェノキシカルボニル基、p-アミノフェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカル

ポニル基、p-アミノベンジルオキシカルボニル基等を挙げる事ができる。置換されていても良いカルバモイル基の具体例としては、N-低級アルキルカルバモイル基、N、N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-アリールカルバモイル基、ピロリジニルカルボニル基、又は3-(ジメチルアミノ)ピロリジニルカルボニル基などの置換されていてもよいピロリジニルカルボニル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジニルカルボニル基、又は(4-ピペリジノピペリジニル)カルボニル基などの置換されていてもよいピペリジニルカルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基、[4-(2-(ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル基、又は[4-[2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基等の置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル基、又は置換されていてもよい1-モルホリニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、又はアルキル基で置換されたシリル基などを挙げる事ができる。 α -アミノ酸アシル残基としては、アミノ基がベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基又はt-ブトキシカルボニル基等で保護されていてもよいグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、リジン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、トリプトファン、プロリン及びヒドロキシプロリン等のアミノ酸アシル残基を挙げる事ができる。

【0026】また、アリールスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等を具体的に例示することができ、低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基等が例示され、さらにハロアルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基等を具体的に例示することができる。

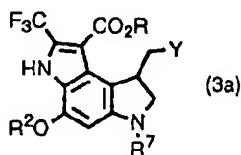
【0027】さらに本発明は、以下に述べる製造方法によって上記一般式(1)又は(2)で表される化合物を

提供する。

【0028】すなわち、下記一般式(3a)

【0029】

【化43】

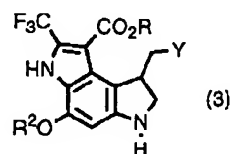


【0030】(式中、R⁷はアミノ基の保護基を示す

(R、R²及びYは前記と同じ。))で表される化合物を脱保護して下記一般式(3)

【0031】

【化44】



【0032】(式中、R、R²及びYは前記と同じ。)又はその塩に変換する。これらの化合物は公知の方法(特開平6-116269)に従って製造することができる。

【0033】次に上記一般式(3)で表される化合物、又はその塩と、下記一般式(4a)

【0034】

【化45】



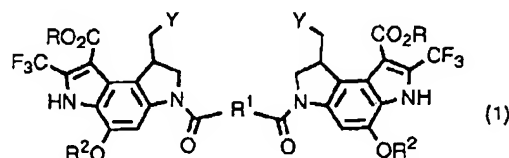
【0035】(式中、Vはハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基などの反応性残基、又はOR¹(R¹は前記と同じ)を示す。)で表されるカルボン酸のハロゲン化合物、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、カルボン酸の混合、又は対称酸無水物とを反応させるか、下記一般式(4b)



(R¹は前記と同じ。)で表されるカルボン酸とをジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などの縮合剤を用いて縮合させることにより、下記一般式(1)

【0036】

【化46】

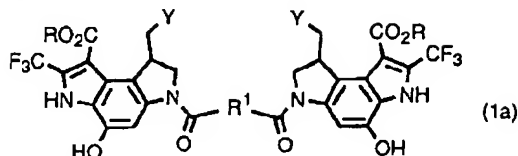


【0037】(式中、R、R²及びYは前記と同じ。)で表される化合物を製造することができる。この縮合反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下または非存在下でジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で-20~50℃で30分から48時間処理することにより容易に

実施することができる。

【0038】

【化47】



【0039】（式中、R、R¹及びYは前記と同じ）

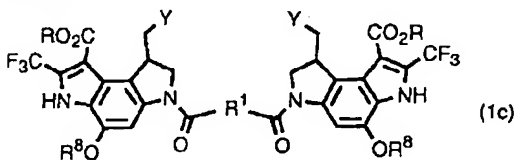
また、上記一般式（1a）で表された化合物を一般式（5）

R⁸-Z （5）

（式中、R⁸は生体内で分解可能な置換基、Zは反応性残基を示す。）で表される低級アルカノイルクロリド、アリロイルクロリド、低級アルコキシカルボニルクロリド、置換又は無置換のアリールオキシカルボニルクロリド、α-アミノ酸クロリド、置換されていてよいカルバモイルクロリド、あるいはそれらの活性エステルと処理することにより下記一般式（1c）

【0040】

【化48】

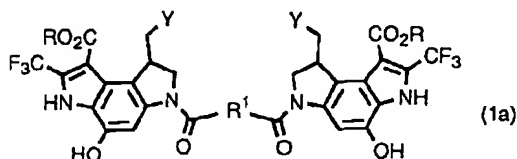


【0041】（式中、R⁸は生体内で分解可能な置換基を示す（R、R¹及びYは前記と同じ。））で表される化合物に導くことができる。この反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下、又は非存在下で不活性溶媒中、-20～100℃、好ましくは0～50℃で30分から10日間処理することにより実施される。

【0042】さらに下記一般式（1a）。

【0043】

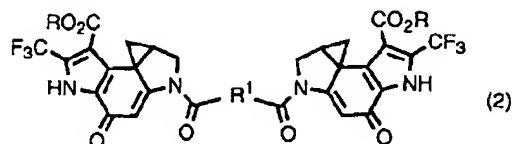
【化49】



【0044】（式中、R、R¹及びYは前記と同じ。）で表される化合物を塩基存在下で閉環すると、下記一般式（2）

【0045】

【化50】



【0046】（式中、R及びR¹は前記と同じ。）で表される化合物に導くことができる。この反応は、上記一般式（1a）の化合物を1～10当量モル、好ましくは1～5当量モルのジアザビスクロ塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中-78～100℃、好ましくは0～50℃で10分から24時間、好ましくは20分から5時間処理することにより実施できる。また上記一般式（2）で表される化合物を塩化水素、臭化水素、塩酸、臭化水素酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アジ化水素酸などの酸の存在下に酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、-20℃から溶媒の沸点までの温度、好ましくは0～50℃の温度で処理することにより、上記一般式（1a）で表される化合物に変換することができる。この反応には過剰の酸を用いることが反応時間の短縮の点で好ましい。

【0047】上記一般式（3）で表される化合物の光学活性体を用いれば、一般式（1）及び（2）で表される化合物の光学活性体が製造される。ここで一般式（3）で表される化合物の光学活性体は、公知の方法（特開平6-116269）に従って製造することができる。

【0048】一般式（1）又は（2）で表される化合物は、単独で、又は一種以上の周知の製剤上許容される補助剤と共に抗菌、抗腫瘍組成物として用いることができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、アンプル剤等の経口又は非経口剤として供することができる。

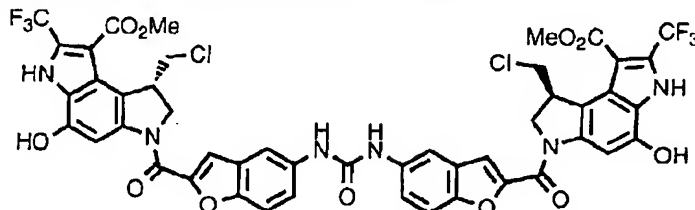
【0049】非経口的に用いる場合は静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、胸腔内投与あるいは局所投与なども可能である。

【0050】例えば一般式（1）又は（2）で表される化合物、もしくはそれらの塩を生理食塩水やグルコース、マンニトール、ラクトースなどの水溶液に溶解して適当な医薬組成物とする。また、一般式（1）又は（2）で表される化合物の塩を常法により凍結乾燥し、これに塩化ナトリウムなどを加えることによって粉末注射剤とすることもできる。更に、本医薬組成物は必要に応じ製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩などを含有することができる。

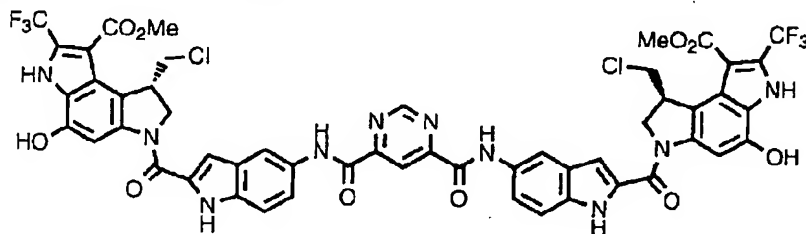
19

【0051】投与量は患者の年齢、症状により異なるが人を含む哺乳動物に対して0.00001~100mg/kg/日である。投与は例えば1日1回または数回に分けて、または間欠的に1週間に1~5回、2~4週間に1回投与する。

【0052】以下の実施例により本発明の有用性を示す*



【0055】(S)-3-tert-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-8-カルボン酸メチル 13.5mg (30 μ mol) に3M塩化水素-酢酸エチル0.3mlを加えて室温で40分攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣に5,5'-[カルボニルジイミノ]ビスベンゾフラン-2-カルボン酸5.7mg (15 μ mol) と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩塩 17.3mg (90 μ mol) を加え、ジメチルホルムアミド0.3ml中、室温で一晩攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(テトラヒドロフラン)で精製してメタノールで洗浄すると淡黄色結晶の(S,S)-[3,3'-カルボニルビス(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-※



【0059】同様な方法により5,5'-[(4,6-ピリジンジイル)ジカルボニルジイミノ]ビス-1H-インドール-2-カルボン酸5.6mg (11.5 μ mol) から、(S,S)-3,3'-[(4,6-ピリジンジイル)ジカルボニル]ビス[(イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-8-カルボン酸メチル]が6.2mg (47%) 得られた。

【0060】 $[\alpha]^{25}_D = +107^\circ$ ($c = 0.28$,

20

*が本発明は実施例に限定されるものではない。

【0053】

【実施例】

実施例1

【0054】

【化51】

※イルカルボニル]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-8-カルボン酸メチル]が6.6mg (42%) 得られた。

【0056】 $[\alpha]^{25}_D = +18^\circ$ ($c = 0.20$, ジメチルホルムアミド)

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.54(2H, t, J=10Hz), 3.85(2H, m), 3.88(6H, s), 4.29(2H, m), 4.54(2H, d, J=11Hz), 4.66(2H, t, J=9Hz), 7.49(2H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.65-7.67(4H, m), 7.93(2H, brs), 8.04(2H, d, J=2Hz), 8.83(2H, brs), 10.62(2H, s), 13.11(2H, s)。

【0057】実施例2

【0058】

【化52】

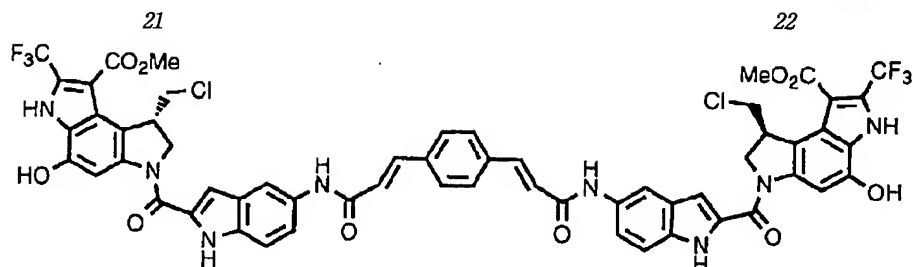
テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.52(2H, t, J=9Hz), 3.87(2H, m), 3.89(6H, s), 4.29(2H, m), 4.55(2H, d, J=11Hz), 4.72(2H, t, J=10Hz), 7.20(2H, s), 7.52(2H, d, J=9Hz), 7.75(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, brs), 8.36(2H, s), 8.72(1H, s), 9.62(1H, s), 10.56(2H, brs), 10.87(2H, s), 11.77(2H, s), 13.07(2H, brs)。

【0061】実施例3

【0062】

【化53】



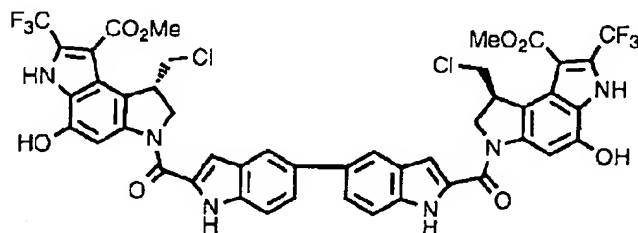
【0063】同様な方法により5, 5'-[3, 3'- (1, 4-ベンゼンジイル) ジアクリロイル] ジイミノビス-1H-インドール-2-カルボン酸8.0mg (15 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-[3, 3'- (1, 4-ベンゼンジイル) ジアクリロイル] ビス (イミノ-1H-インドール-5-ジイル)-2-イルカルボニル] ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が6.2mg (47%) 得られた。

* 【0064】 $[\alpha]^{24}_D = +70^\circ$ (c 0.20, ジメチルホルムアミド)
NMR (DMSO d_6) δ : 3.50(2H, t, J=10Hz), 3.86(2H, m), 3.89(6H, s), 4.29(2H, m), 4.55(2H, d, J=11Hz), 4.70(2H, t, J=9Hz), 6.95(2H, d, J=16Hz), 7.15(2H, s), 7.47(4H, s), 7.62(2H, d, J=16Hz), 7.71(4H, s), 7.95(2H, brs), 8.24(2H, s), 10.17(2H, s), 10.51(2H, s), 11.68(2H, s), 13.03(2H, brs).

【0065】実施例4

【0066】

【化54】



【0067】同様な方法により5, 5'-ビス-1H-インドール-2-カルボン酸 4.0mg (12.5 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-[5, 5'-ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)] ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が4.9mg (40%) 得られた。

【0068】 $[\alpha]^{23}_D = +70^\circ$ (c=0.20, テ※

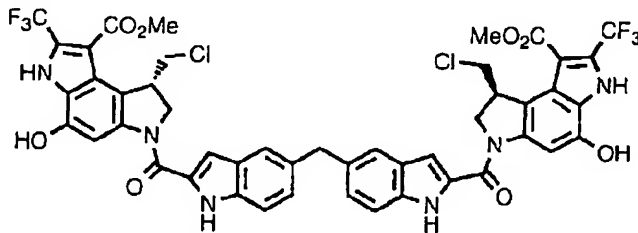
※トラヒドロフラン)

NMR (DMSO d_6) δ : 3.53(2H, t, J=9Hz), 3.82-3.94(2H, m), 3.89(6H, s), 4.25-4.34(2H, m), 4.56(2H, d, J=11Hz), 4.74(2H, t, J=9Hz), 7.21(2H, s), 7.55-7.66(4H, m), 7.97(4H, brs), 11.69(2H, s), 11.76(2H, s), 13.09 (2H, brs).

【0069】実施例5

【0070】

【化55】



【0071】同様な方法により5, 5'-(メタンジイル) ビス-1H-インドール-2-カルボン酸4.2mg (12.5 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-[5, 5'-(メタンジイル) ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)] ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が3.6mg (29%) 得られた。

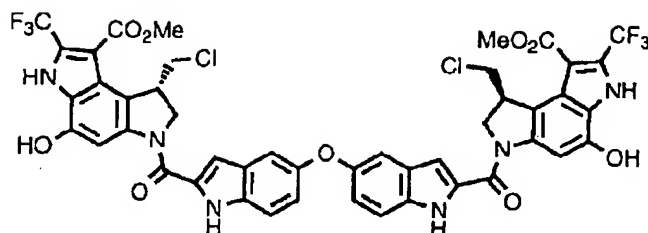
【0072】 $[\alpha]^{24}_D = -29^\circ$ (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO d_6) δ : 3.49(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.80-3.94(2H, m), 3.87(6H, s), 4.11(2H, brs), 4.22-4.30(2H, m), 4.51(2H, d, J=11Hz), 4.67(2H, t, J=11Hz), 7.09(2H, d, J=2Hz), 7.16(2H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.54(2H, s), 7.94(2H, brs), 10.56(2H, s), 11.62(2H, brs), 13.08(2H, brs).

50 【0073】実施例6

【0074】

* * 【化56】



【0075】同様な方法により5, 5'-(オキシジール)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸4. 2mg (12.5 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-(5, 5'-(オキシジール)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ[3, 2-e]インドール-8-カルボン酸メチル]が6. 0mg (48%) 得られた。

【0076】 $[\alpha]^{24}_D = -2.5^\circ$ (c=0. 20, テ※

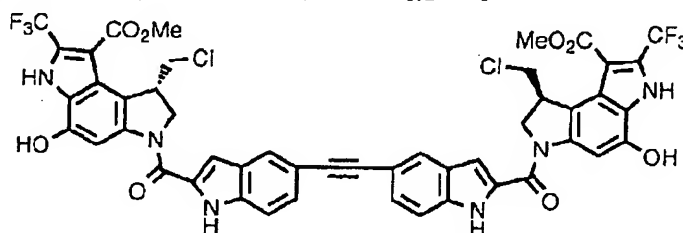
※トラヒドロフラン)

10 NMR (DMSO d_6) δ : 3.51(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.82-3.89(2H, m), 3.87(6H, s), 4.22-4.30(2H, m), 4.50(2H, d, J=10Hz), 4.66(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.05(2H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 7.09(2H, brs), 7.24(2H, d, J=2Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.95(2H, brs), 10.58(2H, brs), 11.73(2H, brs), 13.10(2H, brs)。

【0077】実施例7

【0078】

【化57】



【0079】同様な方法により5, 5'-(エチンジール)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸4. 3mg (12.5 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-(5, 5'-(エチンジール)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ[3, 2-e]インドール-8-カルボン酸メチル]が4. 6mg (36%) 得られた。

【0080】 $[\alpha]^{23}_D = +9.4^\circ$ (c=0. 20, テ★

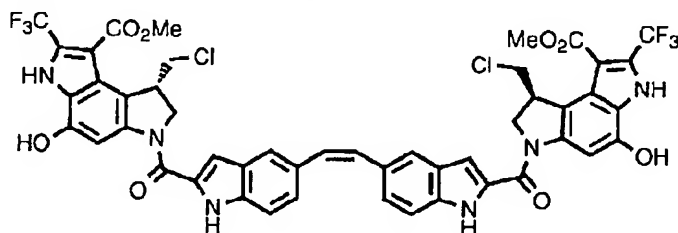
★トラヒドロフラン)

30 NMR (DMSO d_6) δ : 3.59(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.88-3.98(2H, m), 3.94(6H, s), 4.30-4.40(2H, m), 4.59(2H, d, J=11Hz), 4.78(2H, t, J=11Hz), 7.25(2H, s), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.60(2H, d, J=9Hz), 7.96-8.06(4H, m), 10.64(2H, brs), 12.01(2H, s), 13.16(2H, brs)。

【0081】実施例8

【0082】

【化58】



【0083】同様な方法により5, 5'-(Z)-1, 2-エチレンジール)ビス-1H-インドール-2-カルボン酸1. 4mg (4. 0 μ mol) から、(S, S)-3, 3'-(5, 5'-(Z)-1, 2-エチレンジール)ビス-(1H-インドール-2-イルカルボニル)]ビス-[1-クロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ[3, 2-e]インドール-8-カル

ボン酸メチル]が2. 0mg (51%) 得られた。

【0084】 $[\alpha]^{23}_D = +7.9^\circ$ (c=0. 20, テトラヒドロフラン)

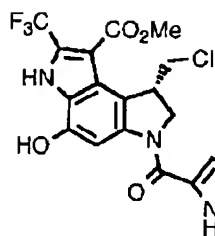
NMR (DMSO d_6) δ : 3.53(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.83-3.97(2H, m), 3.89(6H, s), 4.23-4.34(2H, m), 4.54(2H, d, J=11Hz), 4.73(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.17(2H, d, J=2Hz), 7.29(2H, s), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.63(2H, d, J=9Hz), 7.85(2H, s), 7.95(2H, s), 10.57(2H, s), 11.78(2H, s),

25

26

13.09(2H, s).

【0085】実施例9



* 【0086】

* 【化59】

【0087】同様な方法により5, 5'- (1, 2-エタンジイル) ビス-1H-インドール-2-カルボン酸

4.4mg (12.5μmol) から、(S, S)-3, 3'- [5, 5'- (1, 2-エタンジイル) ビス- (1H-インドール-2-イルカルボニル)] ビス- [1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が4.2mg (33%) 得られた。

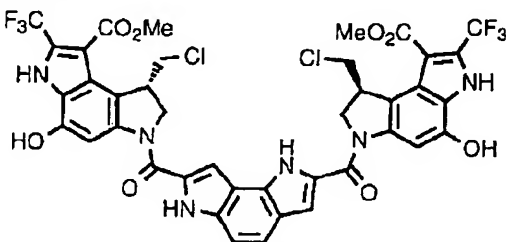
【0088】 $[\alpha]^{24}_D = +11^\circ$ (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO d_6) δ : 3.02(4H, brs), 3.50(2H, t, J=11Hz), 3.80-3.94(2H, m), 3.88(6H, s), 4.22-4.32(2H, m), 4.51(2H, d, J=11Hz), 4.68(2H, t, J=10Hz), 7.06(2H, d, J=1Hz), 7.17(2H, dd, J=1Hz, J=9Hz), 7.41(2H, d, J=9Hz), 7.51(2H, s), 7.95(2H, brs), 10.55(2H, brs), 11.60(2H, brs), 13.07 (2H, brs)。

【0089】実施例10

【0090】

【化60】



【0091】同様な方法により1, 6-ジヒドロベンゾ [1, 2-b: 3, 4-b'] ジピロール-2, 7-ジカルボン酸3.1mg (12.5μmol) から、(S, S)-3, 3'- [1, 6-ジヒドロベンゾ [1, 2-b: 3, 4-b'] ジピロール-2, 7-ジイルジカルボニル] ビス- [1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が4.4mg (39%) 得られた。

【0092】 $[\alpha]^{23}_D = +37^\circ$ (c=0.20, テ

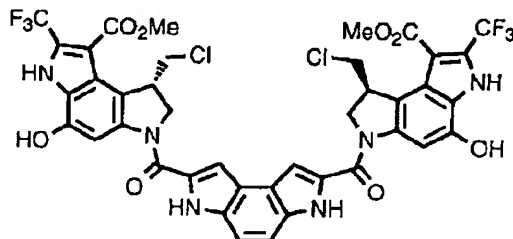
トラヒドロフラン)

NMR (DMSO d_6) δ : 3.48-3.57(2H, m), 3.84-3.94(2H, m), 3.89(3H, s), 3.90(3H, s), 4.26-4.38(2H, m), 4.58(1H, d, J=11Hz), 4.62-4.69(2H, m), 4.73(1H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 7.26(1H, d, J=2Hz), 7.29(1H, d, J=9Hz), 7.54(1H, d, J=9Hz), 7.77(1H, brs), 8.00(1H, s), 8.01(1H, s), 10.56(1H, s), 10.58(1H, s), 11.92(1H, brs), 12.22(1H, brs), 13.07 (1H, s), 13.09(1H, s)。

【0093】実施例11

【0094】

20 【化61】



【0095】同様な方法により1, 6-ジヒドロベンゾ [1, 2-b: 4, 3-b'] ジピロール-2, 7-ジカルボン酸3.1mg (12.5μmol) から、(S, S)-3, 3'- [1, 6-ジヒドロベンゾ [1, 2-b: 4, 3-b'] ジピロール-2, 7-ジイルジカルボニル] ビス- [1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] が5.0mg (44%) 得られた。

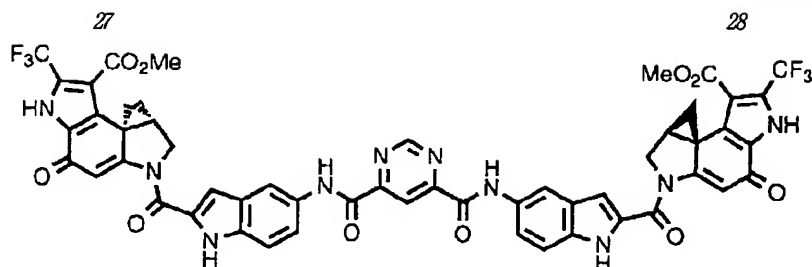
【0096】 $[\alpha]^{23}_D = +206^\circ$ (c=0.20, テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO d_6) δ : 3.52(2H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 3.85-3.94(2H, m), 3.88(6H, s), 4.28-4.36(2H, m), 4.62(2H, d, J=10Hz), 4.78(2H, t, J=11Hz), 7.45(2H, s), 7.48(2H, brs), 7.99(2H, s), 10.55(2H, brs), 11.86(2H, s), 13.07 (2H, brs)。

【0097】実施例12

【0098】

【化62】



【0099】(S, S)-3, 3'-[(4, 6-ピリミジンジイルジカルボニル) ビス [(イミノ-1H-インドール-5-ジイル) -2-イルカルボニル]] ビス- [1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-7-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピロロ [3, 2-e] インドール-8-カルボン酸メチル] 2. 8mg (2. 4 μ mol) をアセトニトリル1. 0mlとテトラヒドロフラン0. 1mlに溶解して、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 1. 5 μ l (4. 9 μ mol) を加えアルゴン気流下、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (テトラヒドロフラン: ヘキサン=10: 1) で精製すると黄色結晶の (S, S)-2, 2'-[(4, 6-ピリミジンジイルジカルボニル) ビス [(イミノ-1H-インドール-5-ジイル) -2-イルカルボニル]] ビス- [6-トリフルオロメチル-1, 2, 8, 8a-テトラヒドロシクロプロバ [c] ピロロ [3, 2-e] インドール-4 (5H) -オン-7-カルボン酸メチル] が2. 5mg (94%) 得られた。

【0100】 $[\alpha]^{25}_D = +119^\circ$ ($c = 0. 17$, テトラヒドロフラン)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 55(2H, t, $J = 4\text{Hz}$), 2. 18(2H, q, $J = 3\text{Hz}$), 3. 52(2H, m), 3. 81(6H, s), 4. 50(2H, d, $J = 10\text{Hz}$), 4. 62(2H, dd, $J = 5\text{Hz}$, $J = 11\text{Hz}$), 6. 92(2H, s), 7. 26(2H, s), 7. 50(2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7. 76(2H, dd, $J = 2\text{Hz}$, $J = 9\text{Hz}$), 8. 37(2H, s), 8. 69(1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 9. 61(1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 10. 90(2H, s), 11. 89(2H, s), 13. 86(2H, br).

【0101】実験例1

ヒーラ細胞増殖阻害活性: ヒーラ (HeLa) S₃細胞は2mMのグルタミン、100 μ g/mlの硫酸カナマイシン、10%の非燻化牛胎児血清を含むイーグルの最小培地 (Eagle's Minimal Medium, 日水製薬 (株)、東京) 中で単層培地として炭酸ガス培養器内、37 $^\circ\text{C}$ で維持された。1. 8×10^3 個の細胞を96ウェルプレートに播種し、翌日から被験化合物と72時間接触させた。モスマンらの方法 (Mosmann, T., J. Immunol. Meth., 65, 55-63, 1983) に準じ、3-[4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2, 5-ジフェニールテトラゾリウムブロマイド (MTT) を還元する能力として、化合物処理培養後の生細胞数を測定した。無処理細胞の生育に対する化合物処理細胞の生育の割合と化合物濃度の関係から算出した50%阻害濃度として細胞増殖阻害活性を表1に示した。

【0102】実験例2

コロニ26マウス結腸癌に対する効果: 1×10^6 個のコロニ26細胞を8週齢のCDF₁雌マウス (日本エリシー (株)、浜松) の腋窩部の皮下に移植し、腫瘍が触指により確認される移植6日後に1回、尾静脈から化合物を投与した。化合物投与後1週間目に摘出した腫瘍の重量を測定し、化合物投与群の平均腫瘍重量 (T) と対照群の平均腫瘍重量 (C) の比 (T/C) から得られた腫瘍増殖抑制率 (TGI% = $(1 - T/C) \times 100$) をもって抗腫瘍効果として表1に示した。

【0103】

【表1】

実施例番号	細胞増殖阻害 HeLaS ₃ IC ₅₀ (ng/ml)	抗腫瘍活性 Colon26 TGI % (mg/kg)
1	0.31	92 (0.0156)
2	3.1	86 (0.0625)
3	1.6	84 (0.125)
4	0.0049	84 (0.000977)
5	—	80 (4.00)
6	—	88 (4.00)
7	0.35	82 (0.0313)
8	0.22	90 (0.0313)
9	0.21	87 (0.0313)
10	—	93 (4.00)
11	—	90 (2.00)
12	9.2	77 (0.0313)

【0104】以上の結果から本発明化合物は、優れた抗腫瘍活性を示した。

【0105】

【発明の効果】本発明化合物は、優れた抗菌活性及び抗腫瘍活性を有し、しかも癌細胞に対する選択性が高く低

毒性である。本発明化合物には強い殺細胞活性と幅広い安全域での抗腫瘍活性が認められることから、抗癌剤に対する感受性が低下した腫瘍にも有効であるのみならず、癌患者の化学療法による負担の軽減が期待できる。

30

フロントページの続き

(72)発明者 胡 博之
栃木県下都賀郡野木町友沼5932

(72)発明者 寺島 孜郎
東京都世田谷区経堂2-27-4